

Drie patiënten met langdurig onopgehelderde psychiatrische klachten waarbij genetische diagnostiek uitkomst bracht

W.M.A. VERHOEVEN, J.I.M. EGGER, T. KLEEFSTRA, N. DE LEEUW

SAMENVATTING In de basis-ggz bestaat een grote groep patiënten met een lange psychiatrische voorgeschiedenis van wie het klachtenpatroon eenvoudig lijkt, maar bij wie het niet onderkennen van een onderliggende aandoening leidt tot een cascade van interne (kostenineffectieve) doorverwijzing en uitblijven van behandelingsresultaat. Wij beschrijven drie patiënten bij wie uitgebreide analyse van voorgeschiedenis en context, inclusief genetische analyse, tot een gefundeerde diagnose leidde met vergaande gevolgen voor behandeling en prognose.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)7, 433-437

TREFWOORDEN behandelingsresultaat, geestelijke gezondheidszorg, klinische genetica



Over de ontwikkelingen en mogelijkheden van de moderne genetica voor de diagnostiek bij patiënten met een verstandelijke beperking is al eerder in de Nederlands-talige tijdschriften bericht (bijv. Willemsen & Kleefstra 2014). Ook in de gespecialiseerde psychiatrische praktijk, zelfs in de basis-ggz, kan inzet van deze technieken van groot belang zijn (Verhoeven e.a. 2013), temeer omdat zich, door de vergaande ambulantisering, steeds vaker mensen met een langere psychiatrische voorgeschiedenis melden. Graag uw aandacht voor een drietal van deze patiënten bij wie genetische diagnostiek niet alleen de eerdere psychiatrische diagnose(n) in een totaal ander licht plaatste, maar ook de inrichting van de behandeling bepaalde.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een 57-jarige man, langdurig onder behandeling vanwege persisterende klachten over somberheid en inactiviteit. Vanaf zijn 22ste jaar had hij in toenemende mate gevoelens van minderwaardigheid en periodes van zelfoverschatting. Daarnaast bestonden stemmingschommelingen en motivatieproblemen waardoor hij geen enkele beroepsopleiding tot een goed einde bracht. Hij bezocht hiervoor verscheidene psychologen en psychiaters. Na enkele mislukte relaties trouwde hij op de leeftijd

van 37 jaar, kreeg een zoon en werd als administratieve hulp aangenomen bij een overheidsinstantie. Twaalf jaar later werd patiënt vanwege een therapieresistente (bipolaire) stemmingsstoornis en insulineafhankelijke diabetes met neuropathie definitief arbeidsongeschikt verklaard en werd hij huisman.

In de daaropvolgende jaren werden allerlei behandelingen ingesteld met stemmingsstabiliserende medicamenten en antidepressiva of combinaties van beide, steeds zonder resultaat. Daarnaast verergerden zijn klachten over erectiestoornissen. Behandeling met sildenafil hielp niet. Vanwege een te lage testosteronspiegel en een verhoogde waarde van luteïniserend hormoon werd hypogonadisme gediagnosticeerd en volgde een proefbehandeling met testosteron, eveneens zonder resultaat. De laatste drie jaar gebruikte hij lithiumcarbonaat (1500 mg; 0,9 mmol/l) in combinatie met valproaat (1350 mg; 67 mg/l) naast insuline lispro (Humalog) en een oraal antidiabeticum (metformine 1700 mg).

Wegens klachten over vermoeidheid, prikkelbaarheid, libidoverlies, het niet kunnen afronden van taken en geheel vastlopen in het dagelijkse leven werd patiënt naar onze polikliniek verwezen. Bij onderzoek konden geen psychiatrische symptomen worden vastgesteld,

behoudens enige mentale traagheid. Heteroanamnestisch bleek zijn zoon te zijn verwekt via donorinseminatie vanwege infertiliteit. Neuropsychologisch onderzoek toonde een vermoeide en passief-afhankelijke man met een IQ van 128 (totaal IQ op de WAIS-III) en enige problemen op het terrein van aandacht en executief functioneren. Zijn persoonlijkheid werd gekenmerkt door een laag zelfbeeld gecombineerd met sterke gevoeligheid voor kritiek en neiging tot vermijding. Bij somatisch onderzoek werden geen afwijkingen vastgesteld, behoudens ernstige obesitas ($BMI = 35$). Behalve licht verhoogde waarden voor glucose/ HbA_{1c} waren alle laboratoriumparameters normaal. Vanwege zijn infertiliteit werd cytogenetisch onderzoek aangevraagd, waarbij een robertsoniaanse translocatie tussen de chromosomen 13 en 14 werd aangetoond (karyotype: 45,XY,der(13;14)(q10;q10)). Deze bevinding vormde de verklaring voor zijn infertiliteit en via de verlaagde testosteronspiegel wellicht ook voor libidoverlies en klachten over terneergeslagen stemming en verminderd energieniveau. Op grond hiervan werd de behandeling met lithium en valproaat geleidelijk gestaakt, waarop het geheel functioneren van patiënt verbeterde en zijn diabetes beter kon worden gereguleerd. Een tweede proefbehandeling met testosteron gaf geen verdere verbetering. Een vervolgspraak op onze polikliniek werd door ons noch door patiënt nodig geacht.

Patiënt B was een 33-jarige man met ongestoorde ontwikkeling. Tijdens zijn basisschoolperiode bemerkten ouders en leerkrachten dat patiënt ertoe neigde zich terug te trekken uit sociale contacten en, in nieuwe of onduidelijke situaties, impulsief en chaotisch kon reageren. Later nam dit gedrag een boziger, uitdagender vorm aan met daardoor frequente wisselingen van school en zelfstandig wonen, aanvankelijk op kamers bij familie, daarna binnen een gestructureerde woongemeenschap. In die tijd kwam hij onder begeleiding van het Riagg, alwaar de diagnose pervasieve ontwikkelingsstoornis met depressieve componenten werd gesteld.

Met behulp van sterke sturing door vader doorliep hij achtereenvolgens mavo, mbo, havo en vwo en werd op 20-jarige leeftijd uiteindelijk toegelaten tot een universitaire opleiding. Een jaar later liep hij vast en volgden meerdere sociaal-pedagogische contacten waarbinnen beperkte wederkerige sociale communicatie werd vastgesteld bij bovengemiddelde intelligentie. Begeleiding in de thuissituatie volgde.

Op zijn 24ste werd hij verwezen naar de universitaire psychiatrie en werd de diagnose syndroom van Asperger in combinatie met een recidiverende atypische depressie gesteld. Behandelingen met een tweetal antidepressiva en een atypisch antipsychoticum bleken niet effectief en

AUTEURS

WILLEM M.A. VERHOEVEN, zenuwarts, voormalig opleider medisch specialisten en emeritus hoogleraar Farmacotherapie bij chronisch psychiatrische aandoeningen, afd. Psychiatrie, Erasmus MC, Rotterdam; adviseur, Vincent van Gogh Topklinisch Centrum voor Neuropsychiatrie, Venray.

JOS I.M. EGGER, klinisch neuropsycholoog, klinisch psycholoog en hoofdopleider, hoogleraar Contextuele neuropsychologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen, en hoofd Vincent van Gogh Topklinisch Centrum voor Neuropsychiatrie, Venray.

TIJTSKE KLEEFSTRA, klinisch geneticus, afd. Genetica, Radboudumc, en hoofd Radboudumc Expert Centre Rare genetic neurodevelopmental disorders, Nijmegen.

NICOLE DE LEEUW, laboratoriumsamenwerkster klinische genetica, hoofd team Mentale Retardatie, Multipele Congenitale Afwijkingen en Endocriene ziekten, Radboudumc Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Em. prof. dr. W.M.A. Verhoeven, Vincent van Gogh voor Psychiatrie, Postbus 5, 5800 AA Venray.
E-mail: wmaverhoeven@planet.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-2-2017.

verwijzing volgde naar een gespecialiseerd centrum voor autisme.

Uitgebreid onderzoek (inclusief eeg, MRI en DAT-SPECT) leverde geen afwijkende bevindingen op. De eerdergenoemde diagnose werd herbevestigd met sterke aanwijzingen voor persisterende motivationele problemen. Vanwege deze combinatie werd patiënt naar onze polikliniek verwezen.

Bij neuropsychiatrisch onderzoek konden geen nieuwe verklaringen worden gevonden. Gedetailleerd klinisch neuropsychologisch onderzoek toonde een IQ van 112 (*Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test*) bij overigens ongestoorde aandacht, geheugen en executieve functies. Aan de hand van het *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) kon een classificatie autismspectrumstoornis worden uitgesloten. Wel werden spraakarmoede en verminderde sociale wederkerigheid vastgesteld, evenals achterdochtige belevingen en afwijkende zintuiglijke ervaringen (voelen van trillingen, gepaard gaande met oplopende angsten). Geconcludeerd werd dat patiënt een angstig-psychotische kwetsbaarheid had.

Om een verdere verklaring te vinden voor deze combinatie van kenmerken werd microarray-analyse verricht. Bij patiënt werd een de novo distale 16p11.2 (BP1-BP4)-microdeletie gevonden (karyotype: arr[hg19]16p11.2(28,461,879-29,428,533)x1dn). Door overeenkomstige fenotypische beschrijvingen in de literatuur hanteerden wij de gevonden genetische afwijking als mede verklarend voor zijn ontwikkelingsgang. Na goede uitleg hierover kon de ambulante begeleiding beter worden vormgegeven en werd de huisarts geadviseerd om, in geval van een recidief met achterdochtige belevingen, patiënt hooguit enkele maanden te behandelen met een laaggedoseerd atypisch antipsychoticum.

Patiënt C, een 39-jarige man, werd na een intermezzo van ongeveer 10 jaar opnieuw verwezen voor advies over diagnose en behandeling. Met uitzondering van cystenieren aan vaders zijde bestond geen familiale belasting met neuropsychiatrische aandoeningen of verstandelijke beperking. Op de leeftijd van 14 maanden was patiënt opgenomen vanwege vertraagde motorische ontwikkeling. Behoudens een ontwikkelingsachterstand van 3 maanden, lichte faciale dysmorphieën, licht overgewicht en linkszijdig cryptorchisme, werden geen afwijkingen geconstateerd. Bijna 3 jaar oud werd patiënt opnieuw onderzocht waarbij ernstig overgewicht (17,3 kg; > P₉₀) en achterstand op het gebied van spraak, taal en exploratief gedrag werd vastgesteld. Op zijn tiende volgde doorverwijzing naar een universiteitskliniek vanwege insulineafhankelijke diabetes in combinatie met cystenieren zonder dat daarvoor een verdere verklaring kon worden gevonden. Patiënt doorliep zonder doublures de basisschool en enkele jaren administratief onderwijs. Vanaf zijn 20ste werd de regulatie van de diabetes steeds problematischer, waardoor hij geregeld gedeprimeerd raakte, niet kon deelnemen aan het gewone arbeidsproces en bij zijn ouders moest blijven wonen. Tien jaar later werd hij voor het eerst verwezen voor lichte stemmingsklachten en advies over mogelijkheden tot zelfstandig wonen. Een normaal intelligentieniveau werd vastgesteld. Vier jaar later woonde hij zelfstandig en werkte als logistiek medewerker bij een warenhuis. Vanwege de toenemende begeleidingsvraag, zeker na het overlijden van zijn vader (63 jaar), kwam hij, nu 39 jaar, opnieuw voor uitgebreid onderzoek.

Naast faciale dysmorphieën, brachydactylie en obesitas (BMI = 32,8), leverde somatisch, neurologisch en psychiatrisch onderzoek geen bijzonderheden op. Laboratoriumparameters toonden lichte hyperglykemie en dislipidemie waarvoor patiënt werd behandeld door een perifeer werkzame internist/endocrinoloog met de combinatie: insuline, rosuvastatine en de renineremmer aliskiren.

Neuropsychologisch onderzoek toonde een scheef verdeeld WAIS-IV-intelligentieprofiel (TIQ: 94; verbaal begrip: 107; perceptueel redeneren: 83; werkgeheugen: 80; verwerkingssnelheid: 73) bij ongestoorde aandachts-, geheugen- en planningsfuncties, maar suboptimale sociaal-cognitieve vaardigheden. Deze constellatie vormde een belangrijk risico op overvraging.

Vanwege de combinatie juveniele diabetes, lichte faciale dysmorphieën en neuropsychologische bevindingen, werd microarrayanalyse uitgevoerd. Een interstitiële *gain* van 150 kb in 5q22.3 en een interstitiële deletie van 1,67 Mb in 12q24.31 werden gevonden (karyotype: arr[hg19]5q22.3(114,822,023-114,969,109)x3mat, 12q24.31(120,761,046-122,422,819)x1). De 12q24.31-microdeletie omvat 23 genen waaronder het *HNFI*A-gen, overeenkomend met de diagnose *maturity-onset diabetes of the young*, type 3 (MODY3). Op grond van deze bevinding kon door de endocrinoloog het orale antidiabeticum glimeperide, een sulfonylureumderivaat, worden toegevoegd waarvan bekend is dat het bij deze aandoening de regulatie van de diabetes optimaliseert. Een en ander leidde bij patiënt tot significante verbetering van zijn metabole status.

BESCHOUWING

Deze drie gevalsbeschrijvingen onderstrepen het grote belang van voorgeschiedenis en context in het zorgvuldig afwegen van mogelijkheden tot behandeling, ook al lijkt het klachtenpatroon bij eerste presentatie gemakkelijk te kaderen. Patronen in de levensloop, hoe subtiel ook, kunnen verwijzen naar niet eerder onderkende afwijkingen van de ontwikkeling waarbij de genetica een essentiële bijdrage kan leveren aan de interpretatie van de verschijnselen (Yoo e.a. 2015; Lawrie e.a. 2016). Dat geldt niet enkel voor mensen met een verstandelijke beperking.

Bij patiënt A konden de jarenlange klachten over stemmingslabiliteit en energiegebrek worden verklaard uit levenslange testosterondeficiëntie op basis van een chromosomale afwijking waarvan beschreven is dat deze gepaard kan gaan met verlaagde testosteron en licht verhoogde reproductiehormonen (Verhoeven e.a. 2008; Dong e.a. 2012). In dit geval hadden behandelingen met psychofarmaca zijn klachten eerder versterkt en bovendien de regulatie van zijn diabetes bemoeilijkt.

Bij patiënt B was geenszins sprake van een autistische stoornis. Zijn angstig-psychotische kwetsbaarheid werd geacht samen te hangen met een de-novomicrodeletiesyndroom (Guha e.a. 2013; Egger e.a. 2014). Hiervoor was goede uitleg en een directieve benadering eerder aangewezen dan een primair medicamenteuze behandeling.


Bij patiënt C vormde de genetische bevinding (Verhoeven e.a. 2015; Amed & Oram 2016) niet alleen een verklaring voor de moeilijk instelbare diabetes, maar tevens voor de

daarmee samenhangende aanpassingsproblemen die, samen met het risico op overvraging, abusievelijk geduid zouden kunnen worden als 'depressie'.

CONCLUSIE

Niet alles wat simpel lijkt, is dat ook daadwerkelijk. Geheel of gedeeltelijk falen van eerdere, al dan niet psychiatrische, behandelingen in combinatie met de individuele geschiedenis en het neuropsychologisch profiel kan een alarmwaarde hebben die vraagt om verwijzing van de patiënt naar een meer gespecialiseerde patiëntenzorgvoorziening en/of een klinisch genetisch centrum in de eigen regio. Dat dit geen overbodige luxe is, moge deze bijdrage duidelijk maken. De genetische invalshoek, gebruik makend van moderne technieken, is dan ook niet alleen van essentieel belang bij het ophelderen van de oorzaak van verstande-

lijke beperkingen, maar moet ook terdege worden overwogen bij patiënten met psychiatrische klachten die niet bekend zijn wegens dergelijke ontwikkelingsproblematiek. Bij de beschreven patiënten leidde dit telkens tot een goede en kosteneffectieve behandeling.

 Het Vincent van Gogh Topklinisch Centrum voor Neuropsychiatrie (TCvN) maakt deel uit van het samenwerkingsverband 'Psychopathologie en Genetica' met de afdeling Klinische genetica van het Radboudumc en het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, beide te Nijmegen. De eerste twee auteurs zijn oprichters van dit samenwerkingsverband. Het TCvN is daarbij vaste partner in het landelijk expertisecentrum Rare genetic neurodevelopmental disorders (hoofd: dr. Tjitske Kleefstra, klinisch geneticus, Radboudumc).

LITERATUUR

- Amed S, Oram R. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): making the right diagnosis to optimize treatment. *Can J Diabetes* 2016; 40: 449-54.
- Chouery E, Choucair N, Abou Ghoch J, El Sabbagh S, Corbani S, Mégarbané A. Report on a patient with a 12q24.31 microdeletion inherited from an insulin-dependent diabetes mellitus father. *Mol Syndromol* 2013; 4: 136-42.
- Dong Y, Du RC, Jiang YT, Wu J, Li LL, Liu RZ. Impact of chromosomal translocations on male infertility, semen quality, testicular volume and reproductive hormone levels. *J Int Med Res* 2012; 40: 2274-83.
- Egger JIM, Verhoeven WMA, Verbeeck W, de Leeuw N. Neuropsychological phenotype of a patient with a de novo 970 kb interstitial deletion in the distal 16p11.2 region. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 513-17.
- Guha S, Rees E, Darvasi A, Ivanov D, Ikeda M, Bergen SE, e.a. A rare deletion at distal 16p11.2 is implicated in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 253-60.
- Lawrie SM, O'Donovan MC, Saks E, Burns T, Lieberman JA. From psychosis to psychoses: diagnosing psychotic disorders in the 21st century 2. Towards diagnostic markers for the psychoses. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 375-85.
- Steinman KJ, Spence SJ, Ramocki MB, Proud MB, Kessler SK, Marco EJ, e.a. 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurological phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am J Med Genet Part A* 2016; 170: 2943-55.
- Verhoeven WMA, Egger JIM, van den Bergh JPW, van Beek R, Kleefstra T, de Leeuw N. A 12q24.31 interstitial deletion in an adult male with MODY3: neuropsychiatric and neuropsychological characteristics. *Am J Med Genet* 2015; 167A: 169-73.
- Verhoeven WMA, Egger JIM, Wingbermühle E.A.M. Schneider MKF. Topklinische neuropsychiatrie: Een succesvolle interdisciplinaire benadering. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 51: 161-71.
- Verhoeven WMA, Tuinier S, Egger JIM, Van Erp F, Tuerlings J. Avolition in a patient with hypogonadism. *Eur J Psychiatr* 2008; 22: 195-9.
- Willemsen MH, Kleefstra T. Genetische diagnostiek bij verstandelijke beperkingen. Wat levert het op? *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158: A8098.
- Yoo H. Genetics of autism spectrum disorder: Current status and possible clinical applications. *Exp Neurobiol* 2015; 24: 257-72.

SUMMARY

Simple is not always easy: genetics in general psychiatry

W.M.A. VERHOEVEN, J.I.M. EGGER, T. KLEEFSTRA, N. DE LEEUW

Many of the patients who attend the outpatient mental health clinics already have a long history of psychiatric problems. Their symptoms seem easy to classify, but the misdiagnosis of the patients' underlying problems can lead to a long series of costly referrals as inpatients or to an ineffective treatment outcome. In this article we focus on three patients whose history and background circumstances had been analysed in detail and who had also been subjected to a genetic analysis. The analyses pointed to an etiology-based diagnosis which had important implications for their future treatment and its outcome.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)7, 433-437

KEY WORDS clinical genetics, mental health care, treatment outcome